



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### ENZALUTAMIDUM

**INDICAȚIA: NEOPLASM DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE  
DUPĂ EȘECUL TERAPIEI DE SUPRESIE ANDROGENICĂ  
LA CARE CHIMIOTERAPIA NU ESTE INDICATĂ**

Data depunerii dosarului

22.02.2016

Număr dosar

659





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

**PUNCTAJ: 65**





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ENZALUTAMIDUM

1.2. DC: XTANDI 40 mg

1.3 Cod ATC: încă nealocat

1.4. Data eliberării APP: 21.06.2013

1.5. Detinatorul de APP: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV - OLANDA

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsulă moale
Concentrația	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 4 compartimente exterioare x 1 blister Al/PVC/PCTFE x 28 capsule moi (112 capsule moi)

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13426,33 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	119,87 RON/cps moale

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Xtandi este indicat pentru tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic	160 mg	160 mg	160 mg	până la progresia bolii

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Franța [1] în baza studiului clinic PREVAIL (MDV3100-03) [2] de fază III, randomizat, dublu-orb versus placebo prin care s-a urmărit evaluarea eficacității și toleranței la pacienții asimptomatici sau cu simptomatologie minoră diagnosticați cu neoplasm de prostate metastatic care a progresat după supresia androgenică și care nu au primit anterior chimioterapie citotoxică.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

#### Criterii de includere:

- vârsta  $\geq 18$  ani,
- adenocarcinom metastatic al prostatei confirmat histologic sau citologic fără diferențiere neuroendocrină sau elemente celulare mici,
- castrare medicală în curs sau antecedente de castrare chirurgicală,
- progresia patologiei în momentul includerii definită prin valori ale parametrilor  $\geq 1$ :
  - creșterea antigenului prostatic specific PSA,
  - progresia bolii la nivelul țesuturilor moi (criterii RECIST 1.1),
  - probleme osoase (conform criteriilor PCWG2) cu cel puțin două leziuni noi la evaluarea inițială (confirmate cu cel puțin 6 săptămâni mai târziu),
- scor de performanță ECOG egal cu 0 sau 1,
- pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome: durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor  $< 4$  (durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore) pe scala durerii BPI (Brief Pain Inventory)

#### Criteriile de excludere:

- antecedente în urma chimioterapiei pentru neoplasmul de prostată,
- speranța de viață  $< 6$  luni,
- tratament cu opiacee pentru durerea asociată în cancerul de prostată în cele 4 săptămâni precedente includerii,
- antecedente convulsive sau afecțiuni care predispun la convulsii,
- antecedente de progresie a patologiei sub ketoconazol,
- utilizarea anterioară sau participare la studii clinice cu un agent experimental care blochează sinteza androgenică (de exemplu abirateronum) sau blocant al receptorilor androgenici.

Pacienții au fost randomizați (1:1) în două brațe:

1. enzalutamidum (Xtandi) – 4 capsule de 40 mg per os administrate o dată pe zi (cu sau fără alimente),
2. placebo.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii (progresie radiologică, apariția unui eveniment osos, progresie clinică) când s-a impus introducerea chimioterapiei citotoxice, utilizarea unui medicament experimental sau până la apariția unui eveniment nedorit care să justifice oprirea tratamentului.

Asocierea corticosteroizilor (prednison sau echivalent în doze  $\leq 10\text{mg/j}$ ) a fost recomandată dar nu este obligatorie. Sipuleucel-T reprezintă o opțiune terapeutică autorizată, cu excepția celor 4 săptămâni care urmează randomizării.

Tratamentul de susținere cu terapii paliative, inclusiv radioterapie, analgezice opioide și transfuzii a fost permis, cu excepția perioadei de 4 săptămâni care precede randomizarea.

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tratamente hormonale, inclusiv cu alte medicamente anti-androgenice, acetat de abirateronă și tratamentele antitumorale biologice au fost autorizate în cursul perioadei de după progresia bolii confirmată radiologic sau prin identificarea evenimentelor osoase.

**Obiectivele principale** urmărite au fost:

- supraviețuirea globală (SG) – perioada de timp dintre randomizare și decesul pacienților indiferent de cauză,
- supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr) definită ca perioada cuprinsă între randomizare și primul semn obiectiv al progresiei radiologice sau decesul în termen de 168 zile după întreruperea tratamentului.

Progresia radiologică a fost evaluată prin scanare tomografică sau IRM și scintigrafie osoasă în săptămânile 9, 17, 25 și ulterior la fiecare 12 săptămâni.

**Secundar** au fost vizate:

- **perioada de timp până la apariția primului eveniment osos** (radioterapie sau chirurgie osoasă fracturii patologice, compresiei medulare, modificării tratamentului anticanceros pentru tratarea durerii osoase),
- **perioada de timp până la administrarea unei chimioterapii citotoxice,**
- **perioada de timp până la progresia PSA** – testele au fost efectuate în prima zi de randomizare, în S13, S17, S21, S25 și ulterior, la fiecare 12 săptămâni (cronologia dozajului a fost definită în funcție de criteriile PCWG2 iar progresia PSA printr-o creștere relativă cu cel puțin 25% și o creștere absolută  $\geq 2$  ng/ml, la o scădere a valorii inițiale și în lipsa reducerii valorii inițiale a PSA constatată în S13 rezultatul fiind confirmat după 3 săptămâni),
- **răspunsul PSA  $\geq 50\%$**  - definit ca proporția de pacienți care prezintă o reducere maximă a PSA de cel puțin 50%, care reprezintă diferența dintre valoarea la inițială (la includere) și cea mai mică valoare măsurată în timpul tratamentului; rezultatul este confirmat după 3 săptămâni,
- **cel mai bun răspuns global înregistrat la nivelul țesuturilor moi** definit ca cel mai bun răspuns la tratament pentru un pacient (răspuns complet RC, parțial RP, obiectiv RP+RC, stabilizarea patologiei SP sau progresia acesteia PP) evaluat prin leziunile țesuturilor moi măsurabile în funcție de criteriile RECIST 1.1.

S-au urmărit obiective exploratorii ca:

- ◆ evaluarea calității vieții conform chestionarului de evaluare funcțională a tratamentului neoplasmului de prostată (FACT-P); reducerea scorului total cu cel puțin 10 puncte a fost considerată degradarea calității vieții,
- ◆ evaluarea durerii înregistrate sub tratament, prin chestionarul BPI, din prima zi a randomizării, în S13 și ulterior în S25 folosind un test statistic,
- ◆ perioada de timp până la administrarea tratamentului antineoplazic ulterior (chimioterapie citotoxică, hormonoterapie sau tratament experimental),
- ◆ răspuns al PSA  $\geq 90\%$ .



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## Rezultate

1717 pacienți au fost randomizați în perioada 28.09.2010-07.09.2012 dintre care 872 au primit enzalutamida și 845 placebo. Valoarea mediană a vârstei a fost 71,5 ani (35%  $\geq$  75 ani și 5,5%  $\geq$  85 ani) iar majoritatea au prezentat o stare generală bună (scor ECOG 0: 68,1%; ECOG 1: 32%). Două treimi dintre pacienți (67%) au fost asimptomatici adică au obținut un scor cuprins între 0 și 1 la a treia întrebare a chestionarului BPI care viza durerea cea mai intensă din ultimele 24 de ore.

26% au fost diagnosticați imediat în stadiul metastatic și jumătatea au prezentat un scor Gleason  $\geq$  8 la includere. Au fost incluși pacienți cu metastaze viscerale, antercedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (NYHA Clasa 1 sau 2) aflați sub tratament cu medicamente care scad pragul convulsivant. Cei cu antecedente de convulsii sau o afecțiune care predispune la convulsii au fost excluși.

45% dintre pacienți aveau leziuni ale țesuturilor moi, măsurabile la includere, 12% (204/1717) prezentau metastaze viscerale (la plămâni și/sau ficat) și 83%, metastaze osoase. În 40% din cazuri au fost diagnosticate numai metastaze osoase, în 16% metastaze ale țesuturilor moi iar în 44% din situații le-au prezentat pe ambele.

Tabel I – Rezultatele obținute pentru obiectivele principale (populația aflată în intenție de tratament ITT)

<b>Supraviețuire fără progresie radiologică</b>	<b>Xtandi</b>	<b>Placebo</b>
Evenimente/N (%)	118/832 (14%)	321/801 (40%)
Estimarea mediană, în luni (CI 95%)	NA(13,8-NA)	3,9 (3,7-5,4)
Rata de Hazard HR (CI 95%)	0,19 [0,15-0,23], p < 0,0001	
Valoarea mediană a supraviețuirii (luni)	5,4	3,6
<b>Supraviețuirea globală (analiza intermediară)</b>		
Decese/N (%)	241/872 (28%)	299/845 (35%)
Estimarea mediană, în luni (CI 95%)	32,4 (30,1-NA)	30,2 (28,0-NA)
Rata de Hazard HR (CI 95%)	0,71 [0,60-0,84], p < 0,0001	
Valoarea mediană a supraviețuirii (luni)	22,2	22,4

NA – valorile nu se cunosc

Dintre pacienții cu metastaze viscerale, la 204 valoarea HR=0,82, 95%CI [0,55-1,23] iar în cazul unei valori PSA de referință  $\leq$  valoarea mediană (49,6 ng/ml) pentru 860, HR=0,78, 95%CI [0,58-1,05].



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel II – Rezultatele obținute pentru obiectivele secundare și exploratorii (populația ITT)

	Xtandi (N=872)	Placebo (N=845)	HR sau diferența % de răspuns	p
<b>Obiectivele secundare</b>				
<b>Întârzierea apariției primului eveniment osos</b>				
Eveniment/N <sup>a</sup> (%)	278/872 (31,9)	309/845 (36,6)	0,718	< 0,0001
Mediana, în luni (95% CI)	31,1 (29,5 - NA)	31,3 (23,9 - NA)	(0,610 - 0,844)	
<b>Întârzierea administrării tratamentului chimioterapic citotoxic</b>				
Eveniment/N <sup>a</sup> (%)	308/872 (35,3)	515/845 (60,9)	0,349	< 0,0001
Mediana, în luni (95% CI)	28,0 (25,8 - NA)	10,8 (9,7 - 12,2)	(0,303 - 0,403)	
<b>Întârzierea progresiei PSA</b>				
Eveniment/N <sup>a</sup> (%)	532/872 (61,0)	548/845 (64,9)	0,169	< 0,0001
Mediana, în luni (95% CI)	11,2 (11,1 - 13,7)	2,8 (2,8 - 2,9)	(0,147 - 0,195)	
<b>Răspuns PSA ≥ 50%</b>				
n/N (%)	666/854 (78,0)	27/777 (3,5)	74,51% (71,45-77,57)	< 0,0001
<b>Cel mai bun răspuns global la nivelul țesuturilor moi</b>				
n/N (%)	233/396 (58,8)	19/381 (5,0)	53,85% (48,53 ; 59,17)	< 0,0001
<b>Obiective exploratorii</b>				
<b>Degradarea calității vieții conform chestionar FACT-P sub tratament</b>				
Eveniment/N <sup>a</sup> (%)	456/872 (52,3)	409/845 (48,4)	0,625	< 0,0001
Mediana, în luni (95% CI)	11,3 (11,1 - 13,9)	5,6 (5,5 - 5,6)	(0,542 - 0,720)	
<b>Progresia durerii după chestionarul BPI la 6 luni</b>				
Eveniment/N <sup>b</sup>	222/698 (31,8)	133/358 (37,2)	-5,35% (-11,43 ; 0,74)	< 0,0001
<b>Întârzierea trecerii la tratamentul antineoplazic</b>				
Eveniment/N <sup>a</sup> (%)	382/872 (43,8)	642/845 (76,0)	0,273	< 0,0001
Mediana, în luni (95% CI)	22,8 (20,5 - 25,2)	7,4 (6,6 - 8,2)	(0,240 - 0,311)	
<b>Răspuns PSA ≥ 90%</b>				
n/N (%)	400/854 (46,8)	9/777 (1,2)	45,68 (42,25 ; 49,11) <sup>a</sup>	< 0,0001

a- nr. evenimentelor observate inițial, HR și 95%CI conform unui model Cox cu grupul de tratament covariabilă; testul log-rang pentru calculul valorii relative a lui p cu HR și testul Cochran-Mantel-Haenszel nestratificat pentru valorile p relative cu variabile categoriale

b- progresia durerii a fost definită ca o creștere de 30% între debut și 6 luni a scorului caracteristic pentru intensitatea durerii (media scorurilor la întrebările 3,4,5 și 6 din chestionarul BPI; cea mai intensă respectiv cea mai scăzută durere din 24 de ore, durerea în general și cea actuală). Valoarea medie la includere a fost 0,8 în brațul Xtandi și 0,7 în grupul Placebo; după 6 luni (nu au fost disponibile decât date pentru 42% dintre pacienți care au primit placebo comparativ cu 80%, Xtandi-698/872) a ajuns la 1 pentru enzalutamidă respectiv 1,2, placebo

În lipsa unui studiu clinic comparativ versus un comparator activ s-a evaluat fezabilitatea unor comparații indirecte pentru Xtandi față de alte medicamente autorizate pentru utilizare în neoplasmul de



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

prostată metastazată rezistent la castrare: abirateronum (Zytiga) + prednison, docetaxel, radium-223 (Xofigo), sipuleucel-T (Provenge).

Aceste comparații indirecte au utilizat informații din 10 studii metodologice și de calitate diferite, cele mai importante fiind considerate:

- PREVAIL (enzalutamidum vs placebo),
- COU-AA-302 (abirateronum + prednisonum vs placebo + prednisonum),
- ALSYMPCA (radium-223 vs placebo).

**Obiectivele principale de eficacitate** urmărite au fost 4: supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), întârzierea chimioterapiei și a primului eveniment osos.

Aceste comparații au fost considerate modeste în măsura în care:

- datele din studii clinice au fost insuficiente,
- s-a încercat identificarea unei posibile legături între Xtandi și Zytiga + prednison; s-a considerat că influența corticosteroizilor nu influențează rezultatele și că nu au existat diferențe între brațele controlate cu placebo, prednison sau cel mai bun tratament de susținere,
- caracteristicile pacienților au fost variat în ceea ce privește includerea celor care prezintă metastaze viscerale,
- tratamentul anterior a variat: 3 studii au inclus pacienți netratați în prealabil prin chimioterapie, în 4 populația a fost mixtă (naivi la tratament sau pretratați procente variind între 9 și 57%) și în alte 3 statutul referitor la tratamentul chimioterapic nu a fost clar precizat,
- anumite rezultate provin din studii deschise (5 din 10) sau analize intermediare care ar putea determina supraestimarea efectului terapiei, ceea ce ar putea reprezenta cauze de bias,
- a fost ridicată problema disparității între studii și a neexplorării interacțiunii (nu se poate garanta verificarea interschimbării (de exemplu omogenitatea/interschimbarea populației din studii raportate la variabilele cu care interacționează); de aceea s-a recomandat să se caute pentru fiecare tratament variabilele care interacționează cantitativ sau calitativ, care determină un efect terapeutic și realizarea unor analize de sensibilitate sau o ajustare pentru analizele relevante.

În final s-a decis că rezultatele comparațiilor indirecte au un caracter informativ scăzut și mai mult exploratoriu, nu demonstrează eficacitatea medicamentului Xtandi comparativ cu Zytiga + prednison care necesită confirmare prin studii clinice comparative. Nu a fost demonstrată echivalența dar nici ierarhizarea între cele două tratamente, dar este în curs de desfășurare un studiu clinic prin care se vor colecta date referitoare la utilizarea celor două medicamente. Raportul final urmează să fie publicat în decembrie 2016.

PROSPER (NCT02003924) este un alt studiu clinic aflat în desfășurare, randomizat, de fază III, dublu-orb care urmărește determinarea eficacității și a toleranței medicamentului Xtandi comparativ cu placebo la pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată rezistent la castrare dar care nu prezintă metastaze. Obiectivul principal urmărit este determinarea perioadei de timp până la apariția metastazelor iar primele rezultate sunt așteptate în cursul anului 2017.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Comisia de Transparență consideră, în urma informațiilor analizate în raportul de evaluare, că enzalutamida reprezintă o alternativă a abirateronei în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul de primă linie al neoplasmului metastatic al prostatei rezistent la castrare, la pacienții asimptomatici sau cu simptomatologie minoră (scorul durerii celei mai intense resimțite în ultimele 24 de ore  $\leq 3$  pe o scală de la 0 la 10) după eșecul terapiei de supresie androgenică la care chimioterapia nu este indicată.

În concluzie, Comisia de Transparență a considerat că **beneficiul terapeutic** prezentat de enzalutamidum în neoplasmul de prostată, patologie cu prognostic vital este **important**. Ca și Zytiga, Xtandi aduce un beneficiu terapeutic adițional minor în ceea ce privește eficacitatea și toleranța pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm metastazat al prostatei, rezistent la castrare, asimptomatici sau cu simptomatologie redusă după eșecul terapiei de supresie androgenică pentru care chimioterapia nu este indicată. A fost recomandată includerea pe lista medicamentelor rambursabile, pentru indicația de mai sus, la un nivel de compensare der 100%.

## 2.2. NICE

Medicamentul Enzalutamidum este **recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, în cazul simptomatologiei absente sau ușoare după eșecul terapiei de supresie androgenică anterior începerii chimioterapiei cu restricția oferirii unui discount agreeat în cadrul schemei de acces al pacienților [3].

În raportul Grupului de Experți se menționează că enzalutamida și abiraterona administrate anterior chimioterapiei sunt disponibile prin Fondul pentru Medicamentele Neoplazice. Enzalutamida, medicament inovativ, este opțiunea preferată de tratament pentru pacienții care prezintă diagnosticul de mai sus, fiind o terapie destul de bine-tolerată.

Datele necesare estimării eficacității enzalutamidei provin din studiul PREVAIL și demonstrează creșterea supraviețuirii globale (SG) comparativ cu placebo, dar această prelungire a SG a fost considerată incertă deoarece s-a constatat că în unele situații pacienții din ambele grupuri au urmat în același timp și alte tratamente iar modalitatea de control/reglare a acestui aspect de către companie a fost neclară. La înregistrarea unei progresii a bolii sub enzalutamidă se recomandă utilizarea altor medicamente (abirateronum, cabazitaxelum, sipuleucel-T, chimioterapie citotoxică alta decât docetaxelum și tratamente investigaționale) cu precizarea că nu toate sunt aprobate spre utilizare în Marea Britanie în cadrul aceleiași linii terapeutice.

Solicitantul a propus un nou model necesar extrapolării SG și a perioadei de timp până la discontinuarea/schimbarea tratamentului administrat în studiul clinic. S-a considerat că structura modelului este adecvată în ceea ce privește secvența tratamentelor de care pot beneficia pacienții în Marea Britanie



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

dar există incertitudine referitor la durata acestora. Comitetul a subliniat faptul că validitatea datelor extrapolate nu a fost verificată în continuare ceea ce ar putea fi considerat un semn de imaturitate al datelor utilizate, deci estimarea beneficiului adițional a fost realizată în funcție de datele extrapolate și nu de cele reale obținute.

Tratamentul cu enzalutamidum a prelungit supraviețuirea comparativ cu cea mai bună terapie suportivă dar beneficiul amânării utilizării chimioterapiei nu fost clar demonstrat prin rezultatele obținute.

Scorul incremental al ratei cost/eficacitate (ICER) pentru enzalutamidă comparativ cu cea mai bună terapie de întreținere a fost sub 30 000 £/QALY (indice ajustat caracteristic anilor de viață de calitate câștigați) câștigat iar medicamentul a fost inclus în schema de tratament aprobată de Departamentul de Sănătate care a considerat că dacă se reduc costurile, terapia nu va reprezenta o cheltuială administrativă suplimentară pentru NHS.

Referitor la obiectivul privind calitatea vieții (*end-of-life* criteria), în condițiile în care tratamentul este indicat pentru pacienții care prezintă o speranță de viață mai mică, în general sub 24 luni, enzalutamida nu a atins/îndeplinit acest criteriu.

### 2.3. SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentului a evaluat medicamentul cu DCI Enzalutamidum pentru indicația neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare pentru pacienții asimptomatici sau care prezintă simptome minore, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

În raportul nr.1066/15 publicat la 10 iulie 2015 [4] a fost prezentat studiul clinic PREVAIL, randomizat de fază III care a inclus pacienți adulți naivi la chimioterapie, diagnosticați cu neoplasm de prostată metastazat rezistent la castrare tratați cu enzalutamidă respectiv placebo care a vizat progresia privind supraviețuirea globală documentată radiologic.

S-a considerat că analiză economică prezentată de firmă nu a fost suficient de robustă pentru a fi acceptată de SMC și nu justifică costurile terapiei comparativ cu beneficiile aduse de enzalutamidum.

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost reevaluat în anul 2016 [5] când s-a decis **acceptarea rambursării** enzalutamidei pentru indicația prezentată, ca urmare a reanalizării beneficiilor Schemei de Acces pentru Pacienți care ameliorează raportul cost/eficacitate prin reducerea prețului.

În studiul PREVAIL 97% (844/871) dintre pacienții care au primit enzalutamidum respectiv 93% (787/844) din grupul placebo au raportat apariția unui eveniment advers. Valoarea mediane privind siguranța a fost 17,1 față de 5,4 luni. 5,6% dintre cei tratați cu enzalutamidă comparativ cu 6% din grupul placebo au raportat reacții adverse care au determinat oprirea tratamentului [2]. Următoarele reacții adverse au fost cele mai comune (cu o frecvență de peste 10% în fiecare grup):





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- oboseală (36% vs 26%),
- dureri de spate (27% vs 22%),
- constipație (22% vs 17%),
- artralgie (20% vs 16%),
- reducerea apetitului (18% vs 16%),
- bufeuri (18% vs 7,7%),
- diaree (16% vs 14%),
- hipertensiune (13% vs 4,1%),
- astenie (13% vs 7,9%),
- sincope (12% vs 5,3%),
- scăderi în greutate (11% vs 8,4%),
- edem periferic (11% vs 8,2%),
- migrene (10% vs 7%).

Referitor la eficacitate, enzalutamida reprezintă, după abirateronă, următorul medicament autorizat pentru neoplasm de prostată asimptomatic sau ușor simptomatic, rezistent la castrare, metastazat după eșecul terapiei de supresie androgenică în situația în care chimioterapia nu este încă indicată. Anterior celor două medicamente, ghidurile din Marea Britanie recomandau doar monitorizarea („*watchful waiting*”) pacienților asimptomatici sau ușor simptomatici și inițierea chimioterapiei (docetaxel și prednisolon) în situația progresiei simptomelor și la cei asimptomatici cu un scor PSA care crește rapid [6].

Experții clinicieni consultați de SMC au confirmat că rezistența la castrare reprezintă o tranziție fatală în neoplasmul de prostată și determină decesul majorității pacienților. Supraviețuirea globală în grupul de control a fost estimată (prin studii clinice pivotale) la mai puțin de 3 ani.

În studiul clinic PREVAIL tratamentul cu enzalutamidă a determinat o creștere a supraviețuirii globale cu 17 luni față de placebo la pacienții care primeau simultan bifosfonați, terapie de iradiere, analgezice opioide și/sau corticosteroizi. Agenția Europeană a Medicamentului a concluzionat că în ciuda datelor „imature” referitoare la supraviețuire, rata de hazard indică un beneficiu important prezentat de terapia cu enzalutamidă comparativ cu placebo.

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost considerat de experții evaluatori o inovație terapeutică datorită capacității sale de a întârzia trecerea la tratamentul chimioterapic respectiv de a oferi o opțiune terapeutică în lipsa altor medicamente autorizate care ar putea modifica perioada de supraviețuire. Mai mult și valoarea mediană până la instalarea declinului, conform scorului global FACT-P, a crescut semnificativ cu 5,7 luni comparativ cu placebo.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 2.4. IQWIG

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost evaluat de experții din cadrul Institutului pentru evaluarea calității și eficienței în sănătate din Germania (raport A14-48 publicat în 30 martie 2015) [7].

Obiectivul urmărit în prezentul raport a fost evaluarea beneficiului adițional prezentat de enzalutamidă față de comparatorul potrivit (monitorizare în timpul terapiei de deprivare androgenică – ADT; blocada androgenică maximă cu un medicament non-steroid anti-androgen flutamidum sau bicalutamidum; acetat de abirateronum și ADT) pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu neoplasm de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) asimptomatici sau cu simptome ușoare după eșecul ADT în situația în care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

A fost prezentat, ca fiind relevant, același studiu clinic PREVAIL în care s-a ales drept comparator monitorizarea terapiei de supresie androgenică iar criteriile de excludere au fost:

- retragerea consimțământului pacientului,
- probleme de siguranță (de exemplu un nivel crescut de toxicitate),
- progresia patologiei confirmată radiologic sau apariția complicațiilor la nivelul scheletului și inițierea chimioterapiei citotoxice sau a unui alt tratament (analizat într-un alt studiu clinic).

Ulterior randomizării, pacienții au fost monitorizați timp de 28 de zile pentru a se înregistra durerea severă măsurată prin inițierea tratamentului cu opiacee și evenimentele adverse; a urmat o supraveghere pe termen lung la fiecare 12 săptămâni până la finalizarea studiului.

Valoarea mediană a duratei tratamentului a fost 16,6 luni pentru brațul care a primit enzalutamidă și 4,6 luni în cel cu placebo, ceea ce a determinat diferențe (între cele două grupuri) referitoare la criteriile „durere severă măsurată prin inițierea tratamentului cu opiacee”, „calitatea vieții” și „evenimentele adverse” care au fost luate în considerare la evaluarea riscului de bias al rezultatelor și alegerea tipului de analize. După înregistrarea a 540 de morți s-a realizat o analiză intermediară care a fost considerată și finală datorită bunei eficacități. Riscul de bias a fost considerat redus.

A fost dovedit că terapia enzalutamidă + ADT a determinat o prelungire semnificativă a supraviețuirii globale față de placebo + ADT.

Mai mult, s-a observat modificarea supraviețuirii globale –SG, în funcție de vârstă ( $p=0,17$  în urma testului de interacție) de aceea rezultatele au fost analizate separat pentru sub și peste 75 de ani. Tratamentul evaluat (enzalutamidum + ADT) a demonstrat prelungirea SG în ambele grupe de vârstă, dar cu o durată diferită:

- **pacienți < 75 ani (beneficiul adițional prezentat este considerabil)**

- SG- beneficiu terapeutic adițional minor;

- severitatea simptomatologiei, complicații și calitatea vieții – beneficiu terapeutic adițional major;

- evenimente adverse - beneficiu terapeutic adițional considerabil (riscul de bufeuri)



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

și alte reacții adverse a fost redus comparativ cu beneficiul tratamentului);

- **pacienți ≥ 75 ani (beneficiul adițional prezentat este major)**
  - SG- beneficiu terapeutic adițional major;
  - severitatea simptomatologiei, complicații și calitatea vieții – beneficiu terapeutic adițional major;
  - evenimente adverse - beneficiu terapeutic adițional major.

**2.5. G-BA**

Comitetului Federal Comun din Germania a concluzionat în rezoluția publicată în 18 iunie 2015 că medicamentul cu DCI Enzalutamidum prezintă un beneficiu terapeutic adițional considerabil comparativ cu monitorizarea tratamentului convențional de supresie androgenică.

Results of PREVAIL study according to endpoints<sup>2</sup>

Endpoint category Endpoint	Enzalutamide + ADT		Watchful waiting + ADT		Enzalutamide vs. watchful waiting
	N	Median time until event in months [95% CI] Patients with event n (%)	N	Median time until event in months [95% CI] Patients with event n (%)	
<b>Mortality</b>					
<b>Overall survival</b>					
Overall population (Data cut-off 16 September 2013)	872	32.4 [30.1; n.a.] 241 (27.6)	845	30.2 [28.0; n.a.] 299 (35.4)	0.71 [0.60; 0.84] p < 0.001
Overall population (data cut-off 15 January 2014)	872	n.a. [31.7; n.a.] 299 (34.3)	845	31.0 [28.9; n.a.] 357 (42.2)	0.73 [0.63; 0.85] n.i.
Overall population (Data cut-off 1 June 2014)	872	35.3 [32.2; n.a.] 368 (42.2)	845	31.3 [28.8; 34.2] 416 (49.2)	0.77 [0.67; 0.88] p = 0.0002
<b>Morbidity</b>					
<b>Time until first skeletal complication</b>					
Overall score	872	31.1 [29.5; n.a.] 278 (31.9)	845	31.3 [23.9; n.a.] 309 (36.6)	0.72 [0.61; 0.84] p < 0.001
Bone radiation	872	n.a. [31.1; n.a.] 181 (20.8)	845	31.3 [31.3; n.a.] 208 (24.6)	0.69 [0.57; 0.84] p < 0.001
Bone operation	872	n.a. [n.a.; n.a.] 11 (1.3)	845	n.a. [n.a.; n.a.] 11 (1.3)	0.81 [0.35; 1.88] p = 0.63
Pathological bone fracture	872	n.a. [n.a.; n.a.] 39 (4.5)	845	n.a. [n.a.; n.a.] 31 (3.7)	1.00 [0.63; 1.61] p = 0.98
Spinal cord compression	872	n.a. [n.a.; n.a.] 39 (4.5)	845	n.a. [n.a.; n.a.] 40 (4.7)	0.79 [0.51; 1.22] p = 0.28
Change in antineoplastic therapy for bone pain	872	n.a. [n.a.; n.a.] 16 (1.8)	845	n.a. [n.a.; n.a.] 29 (3.4)	0.45 [0.25; 0.83] p = 0.01
<b>Radiographic progression-free survival</b>					
Data cut-off 6 May 2012:	832	n.a. [13.8; n.a.] 118 (14.2)	801	3.9 [3.7; 5.4] 321 (40.1)	0.19 [0.15; 0.23] p < 0.0001
<b>Pain (BPI-SF)</b>					
No applicable data available					
<b>Time until start of opium therapy</b>					
	872	n.a. [22.5; n.a.] 330 (37.8)	845	15.7 [12.1; 21.5] 307 (36.3)	0.57 [0.49; 0.67] p < 0.001
<b>Medical condition (EQ-5D VAS)</b>					
No applicable data available					
<b>Health-related quality of life Time until worsening (FACT-P)</b>					
Overall score <sup>3</sup>	872	11.3 [11.1; 13.9] 456 (52.3)	845	5.6 [5.5; 5.6] 409 (48.4)	0.62 [0.54; 0.72] p < 0.001

<sup>2</sup> Results of PREVAIL study from the IQWiG dossier assessment (A14-48). The results are based on the data cut-off on 16 September 2013 unless indicated otherwise.

Endpoint category Endpoint	Enzalutamide + ADT		Watchful waiting + ADT		Enzalutamide vs. watchful waiting
	N	Median time until event in months [95% CI] Patients with event n (%)	N	Median time until event in months [95% CI] Patients with event n (%)	
Physical well-being <sup>c</sup>	872	8.7 [8.3; 11.1] 542 (62.2)	845	5.6 [5.5; 5.6] 409 (48.4)	0.75 [0.65; 0.85] p < 0.001
Social well-being <sup>c</sup>	872	24.9 [16.5; n.a.] 369 (42.3)	845	8.5 [6.0; 13.8] 316 (37.4)	0.73 [0.62; 0.86] p < 0.001
Emotional well-being <sup>c</sup>	872	19.4 [16.6; 24.9] 369 (42.3)	845	11.0 [8.2; 11.4] 295 (34.9)	0.66 [0.57; 0.78] p < 0.001
Functional well-being <sup>c</sup>	872	8.5 [8.3; 11.1] 514 (58.9)	845	3.1 [2.9; 5.6] 425 (50.3)	0.71 [0.62; 0.81] p < 0.001
PCA-specific subscale <sup>c</sup>	872	5.7 [5.6; 8.3] 365 (64.8)	845	2.8 [2.8; 3.0] 480 (56.8)	0.69 [0.60; 0.78] p < 0.001
<b>Side effects, overall rate</b>					
<b>AE</b>					
	871	0.79 [0.62; 0.89] 844 (96.9)	844	0.76 [0.66; 0.89] 787 (93.2)	
<b>Severe AE (CTCAE grade ≥ 3)</b>					
	871	22.3 [19.0; 28.3] 374 (42.9)	844	13.3 [11.1; 18.2] 313 (37.1)	0.66 [0.57; 0.77] p < 0.001
<b>SAE</b>					
	871	n.a. [28.3; n.a.] 279 (32.0)	844	23.3 [16.1; n.a.] 226 (26.8)	0.63 [0.53; 0.76] p < 0.001
<b>Withdrawal due to AE</b>					
	871	n.a. [n.a.; n.a.] 148 (17.0)	844	n.a. [21.1; n.a.] 216 (25.6)	0.35 [0.28; 0.44] p < 0.001
<b>Hot flashes</b>					
	871	n.a. [n.a.; n.a.] 174 (20.0)	844	n.a. [n.a.; n.a.] 67 (7.9)	2.29 [1.73; 3.05] p < 0.001

<sup>c</sup> Cox regression model without adjustment for other covariables

<sup>a</sup> A reduction in the score by ≥ 10 points was seen as worsening

<sup>b</sup> A reduction in the score by ≥ 3 points was seen as worsening

Abbreviations used: ADT: androgen deprivation therapy; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: hazard ratio, n.i.: no information; CI: confidence interval; N: number of patients evaluated; n: number of patients with event; n.a.: not achieved; SAE: serious adverse event; AE: adverse event; VAS: visual analog scale; vs: versus



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Enzalutamidum este rambursat în 9 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Urologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasmul de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de supresie androgenică sunt următoarele [9]:

- ❖ status de performanță 0 sau 1
  - simptomatologie ușoară sau pacienți asimptomatici, fără metastaze viscerale
    - tratament de primă linie:** abirateronum, Sipuleucel-T, Enzalutamidum, Docetaxelum;
    - tratament de linia a doua** (selectată în funcție de tratamentul anterior): docetaxelum, abirateronum, enzalutamidum, cabazitaxelum, radium 223 (nivel de evidență 1a, grad de recomandare A);
  - patologie simptomatică – cu metastaze viscerale: docetaxelum,
    - fără metastaze viscerale: docetaxelum, radium 223 și medicamente din a doua linie terapeutică;
- ❖ status de performanță 2+
  - asimptomatic: monitorizare, terapie antiandrogenică convențională,
  - progresie a bolii: radium 223.

Societatea Europeană de Oncologie recomandă pentru tratamentul neoplasmului de prostată metastazat următoarele scheme terapeutice [10]:

- în patologia avansată/metastatică: terapia de supresie androgenică ± docetaxelum (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
- în neoplasmul de prostată rezistent la castrare
  - abirateronum sau enzalutamidum la pacienții asimptomatici sau care prezintă simptome ușoare, naivi la chimioterapie (I,A),
  - radium-223 dacă apar metastaze osoase (I,A),
  - docetaxelum pentru mCRPC (I,A),
  - Sipuleucel-T la pacienții asimptomatici sau care prezintă simptome ușoare, naivi la chimioterapie (II,B),





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- abirateronum, enzalutamidum, cabazitaxelum și radium-223 dacă există mCRPC, post-docetaxelum (I,A).

În ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2015 se menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru carcinomul de prostată metastazat, rezistent la castrare [11]:

#### ▪ terapie de primă linie

- ◆ dacă nu există simptome sau aceasta este minoră; nu au fost depistate metastaze la nivel hepatic; speranța de viață este peste 6 luni și pacientul prezintă o stare de sănătate bună – imunoterapia cu Sipuleucel-T;
- ◆ dacă metastazele nu au ajuns la organele interne:
  - enzalutamidum,
  - abirateronum acetat + prednisonum,
  - docetaxelum + prednisonum,
  - radium 223 (metastaze osoase),
  - includerea în studii clinice,
  - terapie hormonală secundară- antiandrogeni
    - supresia antiandrogenică
    - ketoconazolom
    - corticosteroizi
- ◆ dacă metastazele afectează organele interne:
  - docetaxelum + prednisonum,
  - enzalutamidum,
  - abirateronum acetat + prednisonum,
  - chimioterapie alternativă (mioxantronum),
  - includere în studii clinice.

Solicitantul a ales placebo pentru calcularea costurilor terapiei; nefiind medicament acesta nu poate reprezenta un comparator pentru enzalutamidum.

Medicamente administrate în neoplasmul de prostată sunt (conform HG 720/2008 și Ord.M.S. 1301/2008 cu modificările și completările ulterioare): docetaxelum, leuprorelinum, goserelinum, triptorelinum, cyproteronum și abirateronum. Nici unul nu respectă definiția comparatorului conform Ord.M.S. 861/2014 și Ord.M.S. 387/2015. Singurul medicament care ar putea să respecte definiția comparatorului este abirateronum care însă a fost inclus în HG pentru indicația: „*tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme chimioterapeutice pe bază de docetaxel*”.

În această situație considerăm că nu există medicament comparator pentru enzalutamidum în indicația „*tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți*”





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic”, deoarece și abiraterona este supusă momentan evaluării.

#### 5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2. NICE/SMC - avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP</b>	15	
<b>1.3 IQWIG/GB-A avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP</b>	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 9 țări</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>3. Costurile terapiei –</b>	0	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>65 puncte</b>	

#### 6. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014 în vigoare, medicamentul cu DCI Enzalutamidum întrunește punctajul de admitere condiționată în lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

#### 7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. HAS Commission de la Transparence avis 4 mars 2015 Xtandi 40 mg, CT 13973, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13973\\_XTANDI\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT13973.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13973_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT13973.pdf), accesat în mai 2016;
2. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *NEJM* 2014;371: 424-33;
3. NICE, *Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated*, Technology appraisal guidance TA 377/27 ianuarie 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377/resources/enzalutamide-for-treating-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-before-chemotherapy-is-indicated-82602794279365>, accesat în mai 2016;
4. SMC, *Detail Advice Enzalutamide 40 mg soft capsules*, SMC no. 1066/55 din 10.08.2015, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide\\_Xtandi\\_FINAL\\_July\\_2015\\_Amend280915\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_FINAL_July_2015_Amend280915_for_website.pdf), accesat în mai 2016;





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
5. SMC, *Detail Advice Enzalutamide 40 mg soft capsules*, SMC no. 1066/55 din 7.03.2016, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide\\_Xtandi\\_IRP\\_FINAL\\_Feb\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_IRP_FINAL_Feb_2016_for_website.pdf), accesat în mai 2016;
  6. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175 (January 2014). [www.nice.org](http://www.nice.org), accesat în mai 2016;
  7. IQWiG, *Enzalutamide (new therapeutic indication)-Benefit assessment according to 35a Social Code Book V*, IQWiG Reports-Commission no. A14-48, [https://www.iqwig.de/download/A14-48\\_Enzalutamide-new-therapeutic-indication\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-48_Enzalutamide-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf), accesat în mai 2016;
  8. GBA-Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): *Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Enzalutamide (new therapeutic indication)* 18 June 2015, [http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-152/2015-06-18\\_Enzalutamide\\_new-therapeutic-indication\\_ENG.pdf](http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-152/2015-06-18_Enzalutamide_new-therapeutic-indication_ENG.pdf), accesat în mai 2016;
  9. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla et al., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology, 2015 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>, accesat în mai 2016;
  10. C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich & A. Horwich et al., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69-v77, 2015, published on July 2015;
  11. NCCN Prostate Cancer, version 1, 2015 <https://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/files/assets/common/downloads/files/prostate.pdf>, accesat în mai 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---